



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BRUNA DA SILVEIRA ARRUDA

ORIENTADOR

Prof. Dr. Marino Bianchin

Porto Alegre, 2020

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE NEUROCISTICERCOSE E EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À ESCLEROSE HIPOCAMPAL

BRUNA DA SILVEIRA ARRUDA

Orientador: Prof. Dr. Marino Bianchin

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre, 2020

CIP - Catalogação na Publicação

da Silveira Arruda, Bruna
ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE NEUROCISTICERCOSE E
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL ASSOCIADA À
ESCLEROSE HIPOCAMPAL / Bruna da Silveira Arruda. --
2020.

74 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Coorientadora: Juliana Ávila Duarte.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Epilepsia. 2. Neurocisticercose. 3. Esclerose
Hipocampal. 4. Epilepsia do lobo temporal mesial. I.
Muxfeldt Bianchin, Marino, orient. II. Ávila Duarte,
Juliana, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Jefferson Becker

Hospital São Lucas da PUCRS

Rosane Brondani

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Rafael Machado de Castilhos

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC)

Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA

Hospital São Lucas da PUCRS

Aline Zimmermann de Azambuja

Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA

Hospital Moinhos de Vento (HMV)

"Se o cérebro humano fosse tão simples a ponto de podermos entendê-lo, nós seríamos tão simples que não poderíamos fazê-lo."

Emerson W. Pugh, ao redor de 1938, citado na obra "*The Biological Origin of Human Values*", de George E. Pugh (1977)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Marino Maxfield Bianchin, por todos os ensinamentos de pesquisa e de neurologia clínica transmitidos nesses últimos dois anos.

À minha co-orientadora, Juliana Ávila Duarte, por seus ensinamentos de neurorradiologia e pesquisa, sempre me incentivando a expandir meus horizontes com suas orientações e conselhos.

Aos físicos médicos Maurício Anés e Guilherme Ribeiro Garcia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por todo o suporte técnico durante esses dois anos, para a obtenção de imagens de ressonância magnética.

Ao Dr. Thiago Junqueira Ribeiro de Rezende, físico médico da Universidade de Campinas, por toda a ajuda e pelo suporte incansável na realização das volumetrias do hipocampo.

À minha amiga e colega Jaisa Quedi Araújo, pela ajuda na coletar dos dados clínicos dos pacientes incluídos neste projeto.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, composta pelo Prof. Dr. Wolnei Caumo e demais professores, pelos ensinamentos transmitidos nas disciplinas ofertadas e por toda a ajuda nesse período.

À equipe de suporte da plataforma BrainGPS, sempre muito solícita para esclarecer dúvidas.

Ao meu marido, Giordani Rodrigues dos Passos, por toda a compreensão, ensinamentos, parceria e estímulo incansáveis, e por sempre acreditar que sou capaz.

Aos meus pais, Tânia da Silveira Arruda e João Carlos Ramos Arruda Júnior, por sempre terem me dado todo o suporte para que eu alcançasse meus objetivos e por serem meus maiores estimuladores e exemplos.

À minha irmã, Natália da Silveira Arruda, por ser um exemplo de mulher que busca seu espaço no meio acadêmico, com pesquisas e projetos inovadores, que apoiam as comunidades locais e desenvolvem o espírito científico na sua universidade.

RESUMO

Introdução:

Neurocisticercose, causada pela *Taenia solium*, é uma das infecções helmínticas do sistema nervoso central mais prevalentes. Diversos estudos apontam uma associação entre neurocisticercose e epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal (ELT-EH). Ambas as condições podem cursar com redução dos volumes hipocampais. Uma relação causal entre neurocisticercose e ELT-EH tem sido proposta, mas os mecanismos por trás desta associação ainda não estão completamente elucidados.

Objetivo:

Este estudo foi desenhado para comparar o volume hipocampal de cinco grupos: 1) neurocisticercose isolada; 2) ELT-EH; 3) neurocisticercose + ELT-EH; 4) ELT isolada (ou seja, sem EH); e 5) controles. Nós hipotetizamos que pacientes com qualquer uma dessas condições, versus controles, ou com combinações dessas condições, versus cada uma delas isoladamente, teriam maior grau de atrofia hipocampal.

Métodos:

Este é um estudo transversal, retrospectivo, unicêntrico, exploratório. Pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade foram incluídos se tivessem pelo menos um exame de imagem por ressonância magnética (RM) disponível e considerado viável para o pós-processamento proposto, com base em parâmetros técnicos pré-especificados. A análise volumétrica hipocampal foi feita por meio da ferramenta *T1 MultiAtlas Segmentation*, parte do Brain GPS[®].

Resultados:

Oitenta pacientes foram incluídos, compreendendo cinco grupos: neurocisticercose isolada (n=20, 25%); ELT-EH (n=22, 27,5%); neurocisticercose + ELT-EH (n=10, 12,5%); ELT isolada (ou seja, sem EH) (n=17, 21,3%); e controles (n=11, 13,8%). Com relação ao volume hipocampal esquerdo, houve uma diferença estatisticamente significativa entre ELT-EH e controles (p=0.016), bem como uma tendência a significância estatística para a diferença entre ELT isolada (p=0.057) e ELT-EH + neurocisticercose (p=0.052) e controles, com os grupos de doença tendo o menor volume em todos estes casos. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas para o volume do hipocampo direito, e para nenhum dos lados quando se realizou correção para múltiplos testes.

Conclusão:

Embora o pequeno tamanho amostral não permita estabelecer conclusões definitivas, nós encontramos volumes hipocampais possivelmente menores em pacientes com ELT, ELT-EH ou ELT-EH associada a neurocisticercose, em comparação a controles. Porém, nós não encontramos um efeito aditivo dessas condições combinadas, *versus* de forma isolada, em produzir atrofia hipocampal. É importante ressaltar que a viabilidade da avaliação do volume hipocampal em pacientes com neurocisticercose e/ou ELT-EH foi demonstrada.

Palavras-chave: neurocisticercose, epilepsia do lobo temporal, hipocampo, imagem por ressonância magnética

RESUMO EM INGLÊS

Introduction:

Neurocysticercosis, caused by Taenia solium, is one of the most prevalent helminth infections of the central nervous system. Several studies point out to the association between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). Both conditions can present with reduced hippocampal volume. A causal relationship between neurocysticercosis and MTLE-HS has been proposed, but mechanisms behind this association are not yet fully understood.

Objective:

We designed this study to assess the hippocampal volume, across five groups: 1) isolated neurocysticercosis; 2) MTLE-HS; 3) neurocysticercosis + MTLE-HS; 4) isolated MTLE (i.e. without HS); and 5) controls. We hypothesized that patients with any of these conditions, versus controls, or with combinations of these conditions, versus each of them alone, would present a higher degree of hippocampal atrophy.

Methods:

This is a cross-sectional, retrospective, single-center, exploratory study. Patients who met the eligibility criteria were included if they had at least one magnetic resonance imaging (MRI) scan available and deemed feasible for the proposed post-processing, according to pre-specified technical parameters. Hippocampal volumetric analysis was performed by means of the T1 MultiAtlas Segmentation tool, part of Brain GPS[®].

Results:

Eighty patients were included, comprising five groups: isolated neurocysticercosis (n=20, 25%); MTLE-HS (n=22, 27.5%); neurocysticercosis + MTLE-HS (n=10, 12.5%); isolated MTLE (i.e. without HS) (n=17, 21.3%); and controls (n=11, 13.8%). With regard to left hippocampal volume, there was a statistically significant difference between MTLE-HS and controls ($p=0.016$), and a trend towards statistical significance for the difference between both isolated MTLE ($p=0.057$) and MTLE-HS plus neurocysticercosis ($p=0.052$) and controls, with disease groups having the lower volumes in all these cases. Such differences were not statistically significant when it comes to the right hippocampal volume, nor were they for any side when correction for multiple testing was performed.

Conclusion:

Even though the small sample size precludes the drawing of definite conclusions, we found possibly lower hippocampal volumes in patients with either MTLE, MTLE-HS or MTLE-HS plus neurocysticercosis versus controls. Yet, we did not find an additive effect of these conditions when combined, versus in isolation, in producing hippocampal atrophy. Importantly, the feasibility of hippocampal volume assessment in patients with neurocysticercosis and/or MTLE-HS has been demonstrated.

Keywords: *neurocysticercosis, temporal lobe epilepsy, hippocampus, magnetic resonance imaging*

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	7
RESUMO EM INGLÊS	9
ÍNDICE	11
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE ABREVIATURAS	15
APRESENTAÇÃO	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	20
Metodologia de busca	20
Relação entre neurocisticercose e ELT	22
Relação entre neurocisticercose e ELT-EH	22
Mecanismos da associação entre neurocisticercose e ELT-EH	23
Influência da neurocisticercose sobre os aspectos clínicos da ELT-EH	27
Aspectos radiológicos da neurocisticercose e da ELT-EH	27
Influência da neurocisticercose sobre os aspectos radiológicos da ELT-EH	28
3. JUSTIFICATIVA, MARCO CONCEITUAL E OBJETIVOS	30
JUSTIFICATIVA	30
MARCO CONCEITUAL	31
OBJETIVOS	32
Objetivo primário	32
Objetivo secundário	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
4. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	36
TITLE PAGE	37
ABSTRACT	38
INTRODUCTION	40
MATERIALS AND METHODS	41
Design	41
Study population	41
Clinical and demographic data	42

MRI acquisition	43
MRI post-processing	43
Data management	44
Statistical analyses	44
Ethics	45
RESULTS	46
DISCUSSION	55
CONCLUSION	57
REFERENCES	58
CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
ANEXO: CHECKLIST STROBE	62

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo

Table 1: Study groups and demographic features

Table 2: Clinical features of subjects with epilepsy

Table 3: Hippocampal volumes in each of the groups

Table 4: Comparison of hippocampal volumes across groups

LISTA DE FIGURAS

Figuras da dissertação

Figura 1. Ciclo de vida da *Taenia solium*, agente causador da cisticercose

Figura 2. Estratégia de revisão sistemática da literatura relevante ao tema deste estudo

Figura 3. Esquema proposto por Bianchin *et al* para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH

Figura 4. Esquema proposto por Del Brutto *et al* para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH

Figura 5. Representação gráfica - marco conceitual do estudo

Figuras do artigo

Figure 1. Flow diagram showing sample selection strategy

Figure 2. Magnetic resonance images and hippocampal segmentation in a patient with mesial temporal lobe epilepsy and neurocysticercosis

Figure 3. Hippocampal volumes in each of the groups

LISTA DE ABREVIATURAS

DP: desvio padrão

EEG: eletroencefalograma

EH: esclerose hipocampal

ELT-EH: epilepsia do lobo temporal associada a esclerose hipocampal

ELT: epilepsia do lobo temporal

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HS: *hippocampal sclerosis*

MTLE-HS: *mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*

MTLE: *mesial temporal lobe epilepsy*

PACS: sistema de comunicação e arquivamento de imagens

SciELO: *Scientific Electronic Library Online*

SNC: sistema nervoso central

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada em quatro capítulos:

Capítulo 1 - Introdução

Capítulo 2 - Revisão sistemática da literatura

Capítulo 3 - Justificativa, mapa conceitual e objetivos

Capítulo 4 – Artigo original em inglês

1. INTRODUÇÃO

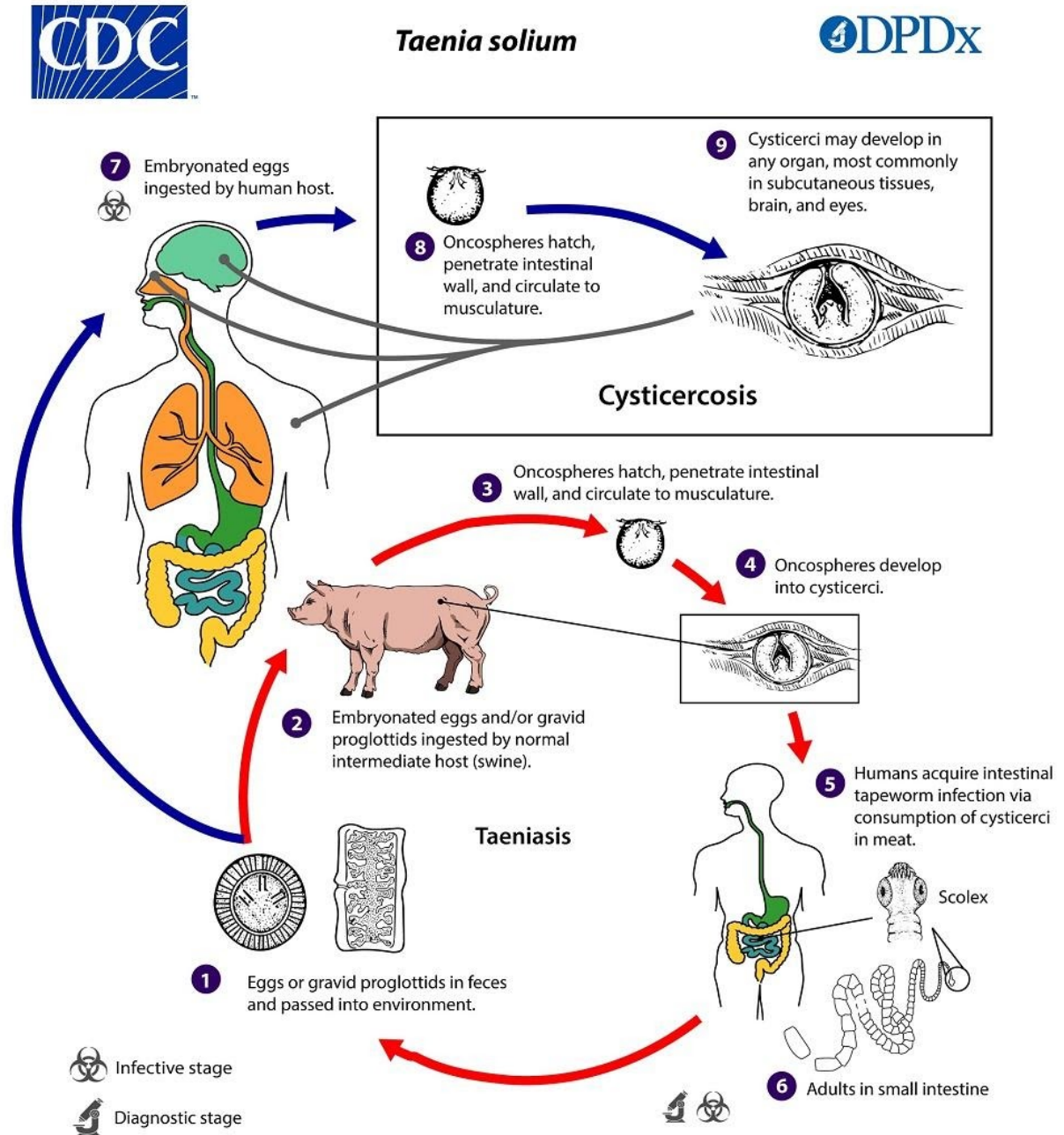
A neurocisticercose, causada pela forma larvária da *Taenia solium*, é uma das infecções helmínticas do sistema nervoso central (SNC) mais prevalentes (REDDY; VOLKMER, 2017). Estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo sejam acometidas por esta condição, que apesar disso ainda é considerada uma doença negligenciada (BOUTEILLE, 2014).

A neurocisticercose é especialmente prevalente em países em desenvolvimento, mas também afeta pessoas em países desenvolvidos, nos quais supõe-se que se origina a partir de viagens de seus habitantes (SINGH; SANDER, 2018). No Brasil, a neurocisticercose é considerada endêmica, com taxas de prevalência relatadas na faixa de 72 a 96 casos por 100.000 habitantes (AGAPEJEV, 2003).

A principal complicação da neurocisticercose é o desenvolvimento de epilepsia. Estima-se que cerca de um terço de todos os casos de epilepsia nas áreas endêmicas apresentem a neurocisticercose como fator de risco (SINGH; SANDER, 2018).

O ciclo de vida da *Taenia solium*, agente causador da neurocisticercose, bem como as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e as estratégias de tratamento da neurocisticercose, já foram amplamente estudados e hoje são bem conhecidos e comprovados cientificamente (Figura 1) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019). Por outro lado, a fisiopatologia da epilepsia associada a neurocisticercose e sua relação com outras condições associadas a epilepsia ainda não estão completamente elucidadas.

Figura 1. Ciclo de vida da *Taenia solium*, agente causador da cisticercose



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019)

A epilepsia do lobo temporal (ELT) associada a esclerose do hipocampo (EH) (ELT-EH) é um dos tipos mais comuns de epilepsias focais. Esta é uma síndrome epiléptica comumente associada a epilepsias resistentes ao tratamento, e representa uma das indicações mais frequentes de cirurgia da epilepsia (BIANCHIN et al., 2017). Em especial, há diversos estudos que apontam uma ligação entre neurocisticercose e ELT-EH (BIANCHIN et al., 2017).

Especula-se que exista uma relação patogênica entre neurocisticercose e ELT-EH e que a neurocisticercose atue como uma lesão precipitante inicial, podendo causar danos ao hipocampo e, eventualmente, levar a ELT-EH. Cabe ressaltar, porém, que a ELT-EH também pode surgir na ausência de neurocisticercose, de modo que, de acordo com esta hipótese, a neurocisticercose seria uma das etiologias possíveis (e não a única causa) de ELT-EH (BIANCHIN et al., 2012).

A neuroimagem tem papel muito importante para entender essa relação entre a neurocisticercose e a ELT-EH. Neste estudo, avaliamos a volumetria dos hipocampos de pacientes com neurocisticercose isolada, com epilepsia do lobo temporal (ELT) isolada, com ELT-EH, com neurocisticercose associada a ELT-EH e indivíduos controles, e comparamos o volume dos hipocampos com dados clínicos relacionados à epilepsia.

Os métodos de processamento mais usados para a avaliação dos volumes das estruturas cerebrais são a volumetria manual e o processamento automático voxel-a-voxel. Na volumetria manual é realizada uma delimitação de regiões de interesse (*regions of interest* - ROIs); já os métodos de processamento automático voxel-a-voxel realizam uma série de transformações nas imagens para que as mesmas sejam analisadas estatisticamente (HAMMERS et al., 2003).

2. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Metodologia de busca

Para embasar o tema desta dessa tese, foi realizada revisão da literatura mediante busca nas bases de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e SciELO (www.scielo.br), incluindo documentos publicados entre 1990 e 2017, em português, inglês ou espanhol.

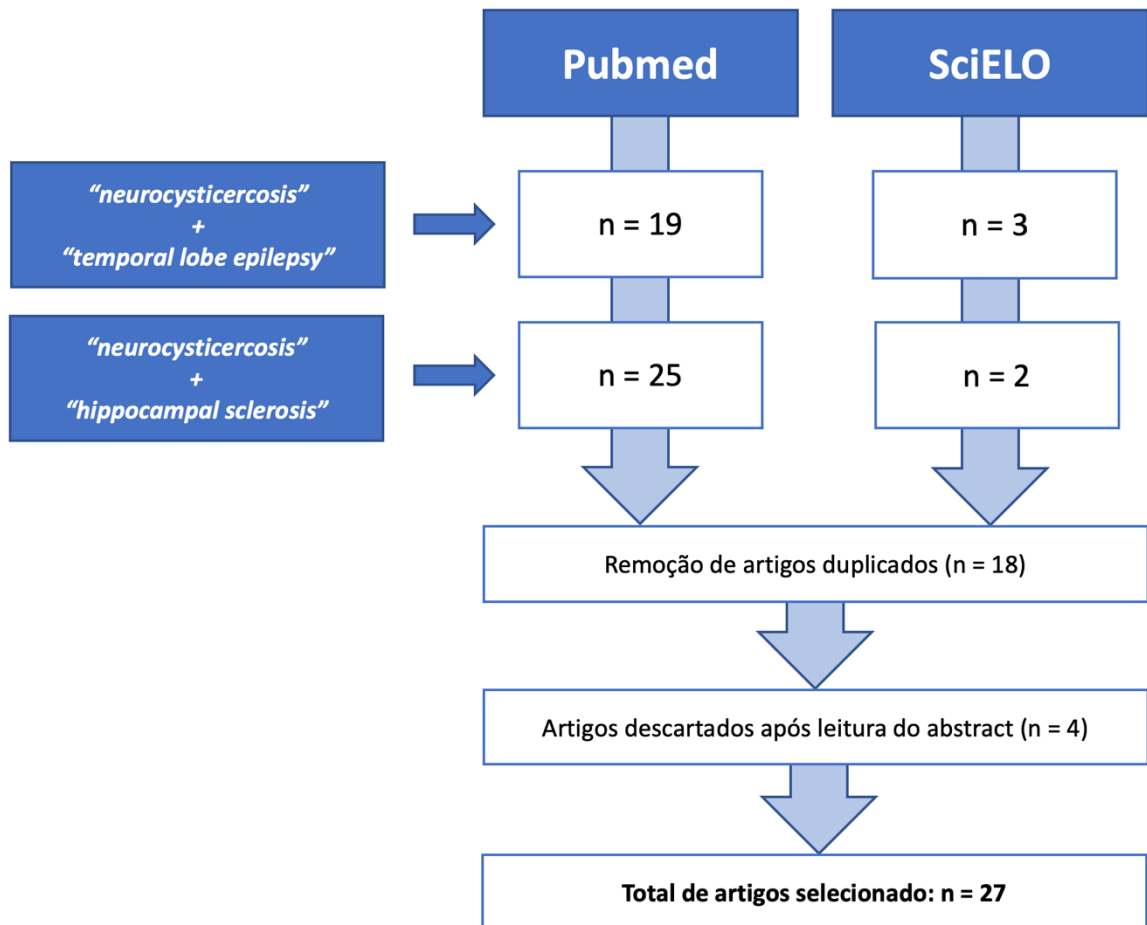
A busca no PubMed utilizou os descritores (*neurocysticercosis*[MeSH Terms]) AND (*hippocampal sclerosis*), bem como (*neurocysticercosis*[MeSH Terms]) AND (*temporal lobe epilepsy*[MeSH Terms]), como filtro “Humans”.

Já a busca na SciELO utilizou os descritores *neurocysticercosis* [All indexes] and *hippocampal sclerosis* [All indexes], bem como *neurocysticercosis* [All indexes] and *temporal lobe epilepsy* [All indexes].

A figura 2 resume a estratégia de busca. Todos os artigos tiveram o resumo revisado e os artigos relevantes para esta pesquisa foram selecionados para leitura do texto completo. Adicionalmente, referências relevantes citadas por estes artigos foram selecionadas também.

Foram considerados relevantes artigos originais ou de revisão com foco na relação entre neurocisticercose, ELT e EH, ou com foco na influência entre essas condições e o volume dos hipocampos.

Figura 2. Estratégia de revisão sistemática da literatura relevante ao tema deste estudo



Relação entre neurocisticercose e ELT

Em um estudo caso-controle, Oliveira *et al* selecionaram aleatoriamente pacientes com diferentes tipos de epilepsia e observaram, por meio de tomografia computadorizada, que a prevalência de lesões calcificadas sugestivas de neurocisticercose foi significativamente maior no grupo com ELT (27,3%) do que nos grupos com epilepsia focal sintomática (7,9%) ou epilepsia generalizada primária (3,8%), mesmo após controle para diversos fatores de confusão, sugerindo uma associação independente entre neurocisticercose e ELT (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Relação entre neurocisticercose e ELT-EH

Há grupos de pesquisadores que defendem a hipótese de que a associação entre a neurocisticercose *calcificada* e a ELT-EH de fato exista, ainda que não se conheça seu exato mecanismo de ação; outros, que os estudos não apontam diferenças significativas entre grupos apenas com ELT-EH e ELT-EH associada a neurocisticercose, levando à conclusão de que essa associação seria apenas coincidência.

Um estudo de Bianchin MM *et al* apontou que a neurocisticercose nos lobos temporais foi particularmente relacionada com a esclerose ipsilateral do hipocampo na ELT-EH (BIANCHIN *et al.*, 2015). Embora a relação entre lesões calcificadas de neurocisticercose, epilepsia e ELT-EH já tenha sido abordada, nenhum estudo realmente forneceu evidências estatísticas fortes (DE OLIVEIRA TAVEIRA *et al.*, 2015).

A associação entre estas patologias já tem sido descrita, mas esta ainda é pouco compreendida. Alguns argumentam que as lesões calcificadas da neurocisticercose em pacientes com ELT-EH são apenas um achado coincidente, outros supõem que exista uma

relação patogênica entre ambos os distúrbios e outros até suspeitam que atue como uma lesão precipitante inicial, causando danos no hipocampo e, eventualmente, ELT-EH.

Esses achados aumentam a possibilidade de a neurocisticercose desempenhar um papel na fisiopatologia do ELT-EH. Acreditamos que entender melhor a relação entre neurocisticercose e ELT-EH pode oferecer maiores informações sobre como a neurocisticercose pode desencadear epilepsia e sobre como a ELT-EH se origina, contribuindo para seu potencial tratamento.

Sakamoto *et al* analisou 120 pacientes com lesões calcificadas de neurocisticercose, tendo observado três pacientes com ELT-EH e neurocisticercose calcificada concomitante na mesma zona lesional, sugerindo que a neurocisticercose poderia causar ELT-EH como resultado de um infarto agudo, ou que a ELT-EH tenha surgido como consequência de inúmeras crises geradas pela neurocisticercose, atuando como uma lesão precipitante inicial, causando danos no hipocampo e, eventualmente, ELT-EH (BIANCHIN *et al.*, 2017). Há, porém, outro estudo em que os achados histológicos evidenciaram EH tanto no grupo com EH isolada quanto no grupo com associação de EH e neurocisticercose, sem diferenças significativas, o que levou o grupo a concluir que a coexistência dessas duas patologias seja apenas coincidência (LEITE *et al.*, 2000). No estudo de Bianchin MM *et al*, foi levantada a questão de a associação entre neurocisticercose e a EH ser sustentável e, nesse caso, causal (BIANCHIN *et al.*, 2017).

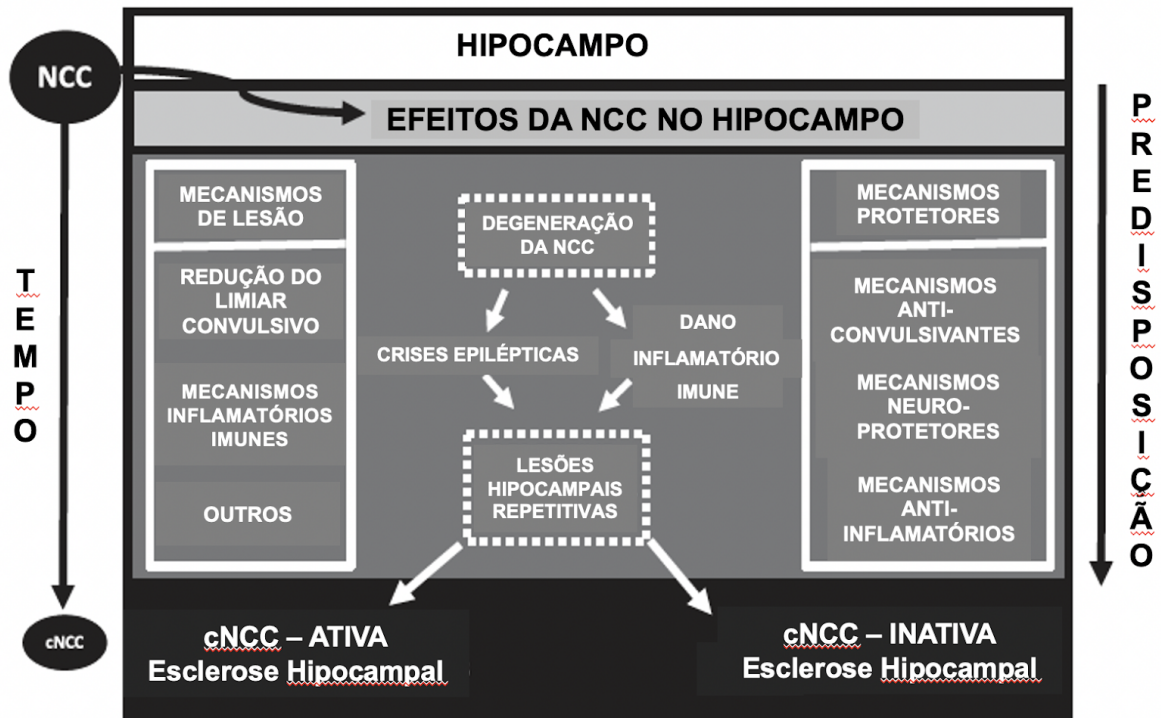
Mecanismos da associação entre neurocisticercose e ELT-EH

Singla *et al* propõem 4 mecanismos que poderiam explicar a coexistência de neurocisticercose e EH no mesmo paciente: 1) crises epiléticas secundárias a neurocisticercose poderiam representar a injúria precipitante inicial para o desenvolvimento de EH; 2) o hipocampo poderia estar envolvido em uma resposta inflamatória e de gliose em

resposta a um cisticerco localizado na proximidade; 3) o foco epiléptico induzido por um cisticerco em degeneração poderia induzir alterações epileptogênicas no hipocampo por meio de *kindling* (modelo de indução de epilepsia por estimulação elétrica de áreas no sistema límbico, amígdala e hipocampo); e 4) a coexistências das duas condições poderia dever-se simplesmente ao acaso (SINGLA et al., 2007).

Bianchin *et al* e Del Brutto *et al* defendem que tanto as crises epilépticas reativas agudas (que ocorrem durante a degeneração dos cisticercos, nos estágios coloide e granular) quanto a recorrência frequente de crises a longo prazo (que ocorrem no estágio calcificado) poderiam levar ao desenvolvimento de ELT (Figuras 3 e 4) (BIANCHIN et al., 2017; DEL BRUTTO et al., 2016). Além disso, afirmam que a indução da EH nesses casos poderia ser tanto por inflamação local no hipocampo quanto por degeneração hipocampal secundária a inflamação difusa ou em localização remota, fora dos circuitos límbicos.

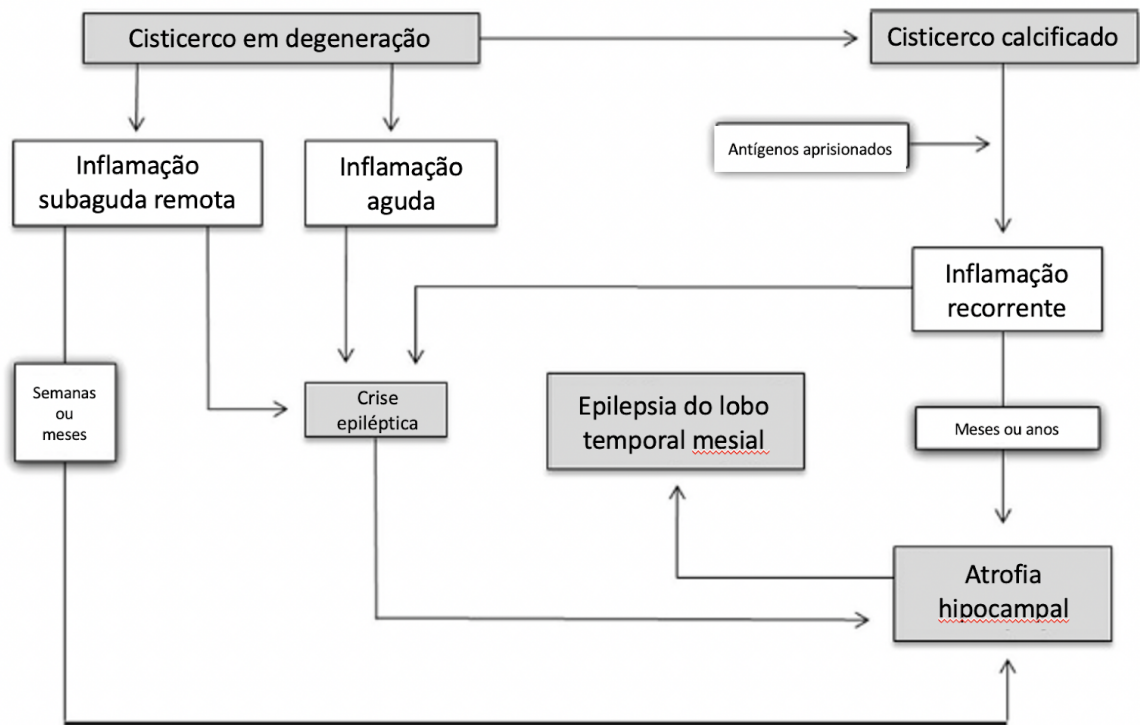
Figura 3. Esquema proposto por Bianchin *et al* para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH



Adaptada de Bianchin *et al*, 2017 (BIANCHIN *et al.*, 2017).

Abreviações: NCC = neurocisticercose; cNCC = neurocisticercose calcificada; ELT-EH = epilepsia do lobo temporal associada a esclerose hipocâmpal.

Figura 4. Esquema proposto por Del Brutto *et al* para explicar o mecanismo de associação entre neurocisticercose e ELT-EH



Adaptada de Del Brutto *et al*, 2016 (DEL BRUTTO et al., 2016).

Influência da neurocisticercose sobre os aspectos clínicos da ELT-EH

Leite *et al* compararam as características clínicas, as características patológicas (em tecido ressecado cirurgicamente) e os desfechos pós-operatórios de pacientes com EH *com* e *sem* lesões calcificadas de neurocisticercose e não encontraram diferenças significativas entre os grupos, levando-os a concluir que a presença simultânea das duas condições deve representar uma coincidência (LEITE *et al.*, 2000). Porém, uma interpretação alternativa é de que a neurocisticercose poderia ser uma de várias etiologias que culminariam em um processo comum de epileptogênese, com desfecho clínico e patológico idêntico independentemente da causa.

Por outro lado, ao realizarem estudo semelhante, Rathore *et al* observaram que, em pacientes com EH, a presença concomitante de lesões calcificadas de neurocisticercose associou-se a menor incidência de crises febris, idade maior na apresentação das crises, maior frequência de *clusters* de crises e maior frequência de descargas epileptiformes extratemporais e bitemporais interictais, sugerindo que a EH associada a neurocisticercose pode ter uma base fisiopatológica distinta em relação à EH clássica (RATHORE *et al.*, 2012).

Aspectos radiológicos da neurocisticercose e da ELT-EH

O aspecto radiológico da neurocisticercose dependerá da localização e do estágio em que a infecção se encontra (vesicular, vesicular coloidal, nodular granular ou calcificado nodular) (LERNER *et al.*, 2012). No espaço subaracnoide ou intraventricular, os cistos têm tipicamente 1-2 cm de diâmetro e intensidade de sinal semelhante à do líquido; no parênquima cerebral, os cistos normalmente localizam-se na junção das substâncias branca e cinzenta. Na fase vesicular, observa-se um cisto com intensidade de sinal semelhante ao líquido, com o escólex em seu interior, como um ponto excêntrico, de maior intensidade de sinal em T1,

normalmente sem realce ao meio de contraste. Na fase vesicular coloidal, o cisto apresenta hipersinal em T1 em relação ao líquido, a parede do cisto torna-se espessada e pode apresentar realce, assim como o escólex. Na fase nodular granular, o que muda em relação às fases anteriores é que se observa uma diminuição do possível edema adjacente ao cisto e uma retração deste, com redução do realce ao meio de contraste. Por fim, na fase nodular calcificada, a mais frequentemente observada nos exames de imagem, observa-se apenas um ponto calcificado, correspondente ao remanescente do cisto previamente existente, com queda de sinal nas sequências T2 e T2* (gradiente eco), podendo ou não haver aumento de sinal na sequência T1.

Na ELT, frequentemente observa-se o envolvimento de estruturas do lobo temporal mesial, culminando em esclerose dessas (esclerose temporal mesial) (CAMACHO; CASTILLO, 2007). A RM é o método de escolha para a avaliação do lobo temporal e, principalmente, o hipocampo, a fim de detectar se há ou não a presença de esclerose temporal mesial (esclerose hipocampal). Idealmente, é necessário um protocolo de RM específico, com sequências coronais angulares de cortes finos em ângulo reto com o eixo longitudinal do hipocampo. As sequências T2 e FLAIR são as mais utilizadas, podendo observar-se redução do volume hipocampal, hipersinal nas sequências T2 e FLAIR e alterações morfológicas do hipocampo com perda de sua arquitetura interna (interdigitações).

[Influência da neurocisticercose sobre os aspectos radiológicos da ELT-EH](#)

Bianchin *et al* demonstrou que, em pacientes com ELT-EH que apresentavam uma única lesão calcificada de neurocisticercose, o lado da lesão coincidiu com o lado afetado por EH em 74% dos casos (ou 85%, quando se consideraram apenas cisticercos localizados no lobo temporal), muito mais do que seria esperado apenas pelo acaso (50%) (BIANCHIN *et al.*, 2015).

Da Gama *et al* investigaram o volume hipocampal em pacientes com ELT e com epilepsia extratemporal e verificaram que, dentro de cada grupo, a presença de neurocisticercose ou a localização dos cisticercos não influenciou o grau de atrofia hipocampal (DA GAMA et al., 2005).

3. JUSTIFICATIVA, MARCO CONCEITUAL E OBJETIVOS

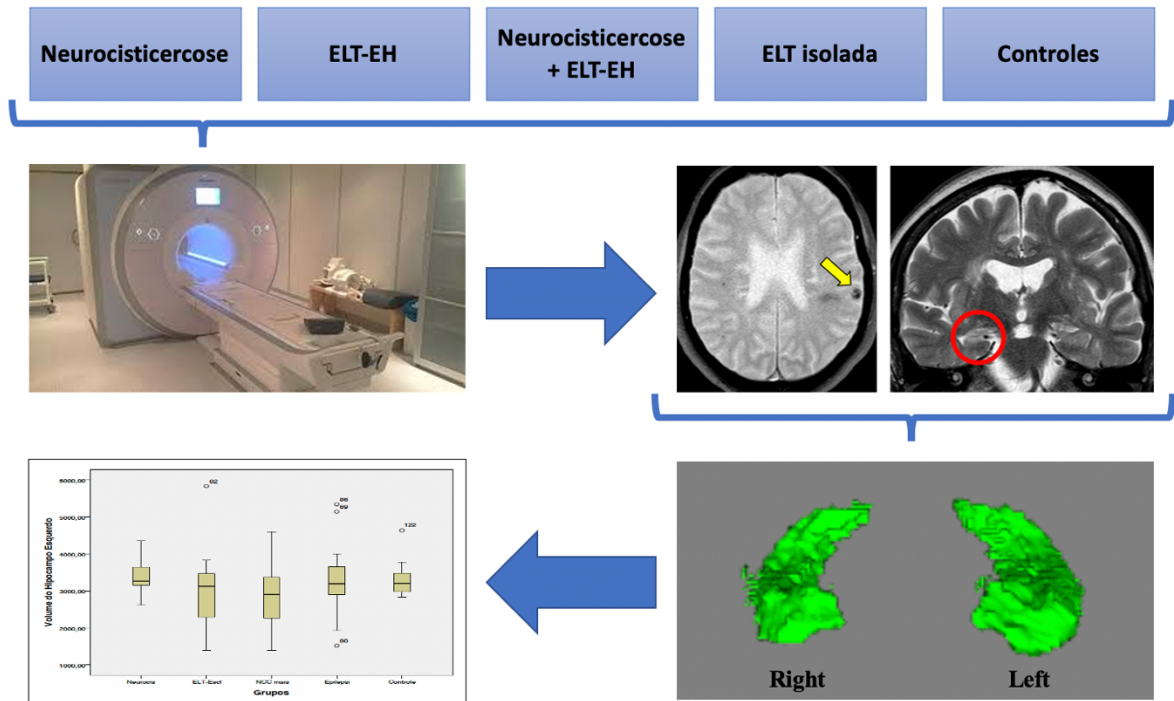
JUSTIFICATIVA

Acreditamos que aprofundar o conhecimento sobre a associação entre neurocisticercose e ELT-EH pode oferecer maiores informações sobre a fisiopatologia de ambas as condições e, eventualmente, contribuir para otimizar as estratégias de prevenção e tratamento.

Além disso, implementar e explorar métodos de volumetria do hipocampo pode promover avanços não apenas no estudo de ELT-EH, e sim de uma ampla gama de condições, como doença de Alzheimer e outras doenças degenerativas.

MARCO CONCEITUAL

Figura 5. Representação gráfica - marco conceitual do estudo.



Abreviaturas: ELT = epilepsia do lobo temporal; ELT-EH = epilepsia do lobo temporal associada a esclerose hipocampal.

OBJETIVOS

Objetivo primário

- Avaliar o impacto de diferentes condições (neurocisticercose, ELT, EH), isoladamente ou em combinações, para o grau de atrofia hipocampal.

Objetivo secundário

- Correlacionar o volume do hipocampo com características clínicas da epilepsia dos indivíduos com cada uma das condições acima, isoladamente ou em combinações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGAPEJEV, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 61, n. 3B, p. 822–828, 2003. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000500022&lng=pt&tlng=pt>

BIANCHIN, M. M. et al. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? **Pathogens and Global Health**, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 280–285, 2012. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2047773212Y.0000000027>>

BIANCHIN, M. M. et al. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 116, p. 34–39, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121115300267>>

BIANCHIN, M. M. et al. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 76, p. 168–177, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016306680>>

BOUTEILLE, B. Epidemiology of cysticercosis and neurocysticercosis. **Médecine et Santé Tropicales**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 367–374, 2014. Disponível em: <<http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/mst.2014.0378>>

CAMACHO, D. L. A.; CASTILLO, M. MR Imaging of Temporal Lobe Epilepsy. **Seminars**

in **Ultrasound, CT and MRI**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 424–436, 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217107000777>>

DA GAMA, C. N. et al. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. **Seizure**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 85–88, 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131104001906>>

DE OLIVEIRA TAVEIRA, M. et al. Neurocysticercotic Calcifications and Hippocampal Sclerosis: A Case-Control Study. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. e0131180, 2015. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0131180>>

DEL BRUTTO, O. H. et al. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11910-015-0601-x>>

HAMMERS, A. et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 224–247, 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.10123>>

LEITE, J. P. et al. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, [s. l.], v. 55, n. 10, p. 1485–1491, 2000. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.55.10.1485>>

LERNER, A. et al. Imaging of Neurocysticercosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 659–676, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105251491200072X>>

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021&lng=pt&tlng=pt>

MILLER, M. I. et al. High-throughput neuro-imaging informatics. **Frontiers in Neuroinformatics**, [s. l.], v. 7, 2013. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2013.00031/abstract>>

OLIVEIRA, M. C. B. et al. Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 72, n. 7, p. 510–516, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000700510&lng=en&tlng=en>

PREVENTION, C. for D. C. and. **Cysticercosis**. 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/biology.html>>. Acesso em: 12 ago. 2019.

RATHORE, C. et al. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: Potential dual pathology? **Epilepsia**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. e60–e62, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2011.03386.x>>

REDDY, D. S.; VOLKMER, R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. **Seizure**, [s. l.], v. 52, p. 176–181, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131117305587>>

SINGH, G.; SANDER, J. W. Neurocysticercosis as a probable risk factor for hippocampal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 783–790, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018001100783&lng=en&tlng=en>

SINGLA, M. et al. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 292–9, 2007.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884753>>

4. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

O manuscrito a seguir apresenta os resultados deste estudo e foi redigido em conformidade com as recomendações da Declaração STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (MALTA et al., 2010).

TITLE PAGE

Assessment of hippocampal volume to explore the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

Bruna da Silveira ARRUDA, MD¹, Jaisa Quedi ARAÚJO, MD¹, Maurício ANÉS, BSc¹,
Thiago Junqueira Ribeiro DE REZENDE, MsC PhD², Giordani Rodrigues DOS PASSOS,
MD³, Juliana Ávila DUARTE, MD PhD¹, Marino Muxfeldt BIANCHIN, MD PhD^{1,*}

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

³ Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

* Corresponding author. Address: B.R.A.I.N. Experimental Research Centre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, CEP 90035-903, Brazil. E-mail: mbianchin@hcpa.edu.br.

Keywords: neurocysticercosis, temporal lobe epilepsy, hippocampus, magnetic resonance imaging

Word count: 1,980

Number of tables: 4

Number of figures: 3

ABSTRACT

Introduction:

Neurocysticercosis, caused by Taenia solium, is one of the most prevalent helminth infections of the central nervous system. Several studies point out to the association between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). Both conditions can present with reduced hippocampal volume. A causal relationship between neurocysticercosis and MTLE-HS has been proposed, but mechanisms behind this association are not yet fully understood.

Objective:

We designed this study to assess the hippocampal volume, across five groups: 1) isolated neurocysticercosis; 2) MTLE-HS; 3) neurocysticercosis + MTLE-HS; 4) isolated MTLE (i.e. without HS); and 5) controls. We hypothesized that patients with any of these conditions, versus controls, or with combinations of these conditions, versus each of them alone, would present a higher degree of hippocampal atrophy.

Methods:

This is a cross-sectional, retrospective, single-center, exploratory study. Patients who met the eligibility criteria were included if they had at least one magnetic resonance imaging (MRI) scan available and deemed feasible for the proposed post-processing, according to pre-specified technical parameters. Hippocampal volumetric analysis was performed by means of the T1 MultiAtlas Segmentation tool, part of Brain GPS[®].

Results:

Eighty patients were included, comprising five groups: isolated neurocysticercosis (n=20, 25%); MTLE-HS (n=22, 27.5%); neurocysticercosis + MTLE-HS (n=10, 12.5%); isolated MTLE (i.e. without HS) (n=17, 21.3%); and controls (n=11, 13.8%). With regard to left hippocampal volume, there was a statistically significant difference between MTLE-HS and controls ($p=0.016$), and a trend towards statistical significance for the difference between both isolated MTLE ($p=0.057$) and MTLE-HS plus neurocysticercosis ($p=0.052$) and controls, with disease groups having the lower volumes in all these cases. Such differences were not statistically significant when it comes to the right hippocampal volume, nor were they for any side when correction for multiple testing was performed.

Conclusion:

Even though the small sample size precludes the drawing of definite conclusions, we found possibly lower hippocampal volumes in patients with either MTLE, MTLE-HS or MTLE-HS plus neurocysticercosis versus controls. Yet, we did not find an additive effect of these conditions when combined, versus in isolation, in producing hippocampal atrophy. Importantly, the feasibility of hippocampal volume assessment in patients with neurocysticercosis and/or MTLE-HS has been demonstrated.

INTRODUCTION

Neurocysticercosis, caused by *Taenia solium*, is one of the most prevalent helminth infections of the central nervous system (REDDY; VOLKMER, 2017). Worldwide, it has been estimated that 50 million people are affected by this condition, yet it is considered a neglected disease (BOUTEILLE, 2014).

The main complication of neurocysticercosis is the development of epilepsy (SINGH; SANDER, 2018). In particular, several studies point out to the association between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) (BIANCHIN et al., 2017).

A pathogenic relationship between neurocysticercosis and MTLE-HS has been proposed, with the former representing an initial precipitating injury to the hippocampus, eventually leading to MTLE-HS (BIANCHIN et al., 2012). However, the mechanisms behind this association are not yet fully understood.

We hypothesized that patients with MTLE (with or without HS) and patients with isolated neurocysticercosis would present lower hippocampal volume in comparison to controls, and patients with dual pathology (MTLE with or without HS, associated with neurocysticercosis) would present lower hippocampal volume in comparison to individuals with either of these conditions alone. Such findings would support, from a radiological standpoint, a synergic role between each of these conditions.

MATERIALS AND METHODS

Design

This is an observational, cross-sectional, retrospective, single-center, exploratory study. Participants have been distributed into five groups: 1) isolated neurocysticercosis; 2) MTLE-HS; 3) neurocysticercosis + MTLE-HS; 4) isolated MTLE (i.e. without HS); and 5) controls.

Study population

We have included patients with neurocysticercosis, MTLE (with or without HS), or both conditions, recruited from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary-care, university hospital in South Brazil, as well as control subjects who had participated in other research projects in the same institute.

Potential participants have been identified by means of a search for MRI reports containing key terms (“neurocysticercosis”, “cysticercus”, “calcifications”, “epilepsy” and “hippocampal sclerosis”), on the Impacs[®] platform, the picture archiving and communication system (PACS) used at HCPA. The search was carried out from March to August 2018, covering reports of MRI scans performed between January 2013 and December 2017. All reports that included at least one of the key terms above, in any field, were selected for further screening regarding eligibility criteria, based on data from the full report, the image sequences available, and the electronic patient records.

Inclusion criteria for epilepsy and/or neurocysticercosis subjects:

- Diagnosis of MTLE or MTLE-HS established by experienced epileptologists, based on unequivocal symptoms and signs indicative of epileptic seizures, as well as electroencephalographic and neuroimaging studies; and/or diagnosis of neurocysticercosis

established by experienced neurologists or radiologists, based on clinical data and neuroimaging studies; or control individuals (patients with no known neurological disease, who have undergone brain MRI for other reasons and had their images reported as normal).

- Availability of at least one MRI scan performed at the Radiology and Diagnostic Imaging Service at HCPA, containing a T1 volumetric sequence with at least 170 images.

Exclusion criteria for epilepsy and/or neurocysticercosis subjects:

- Clinical history suggestive of non-epileptic paroxysmal disorders, such as syncope, psychogenic crises, or transient ischemic attack;

- Any other known neurological disorder or incidental findings on brain MRI (except for mild microangiopathy – Fazekas I);

- Amygdalohippocampectomy, temporal lobectomy or any other neurosurgical treatment prior to the date of the MRI study available for research.

Inclusion criteria for control subjects:

- Healthy individuals undergoing MRI scan for research purposes.

- Availability of at least one MRI scan performed at the Radiology and Diagnostic Imaging Service at HCPA, containing a T1 volumetric sequence with at least 170 images.

Exclusion criteria for control subjects:

- Any incidental findings on brain MRI (except for mild microangiopathy – Fazekas I);

Eligibility criteria were made as broad as possible to minimize selection bias and to ensure the generalizability (external validity) of study findings.

Clinical and demographic data

The following clinical and demographic were collected: gender; age at MRI scan; age at epilepsy onset; history of febrile seizures; family history of epilepsy (yes / no); seizure-free

status (yes / no); ongoing antiepileptic drugs at the time of the MRI scan. All data were collected retrospectively, during the period between September and December 2018.

MRI acquisition

MRI scans included in this study had been previously acquired as part of each patient's routine clinical care, using scanners located at HCPA's Radiology and Diagnostic Imaging Service, according to a standardized protocol (below). Only scans including a volumetric T1 sequence with at least 170 images were included, to satisfy the minimum requirements for volumetric analyses.

Images were acquired using two MRI scanners from Philips: one 1.5 Tesla scanner, model Achieva, software version 2.6.3, with an 8-channel head coil, and one 3.0 Tesla scanner, model Ingenia, software version 5.4.1, with a 15-channel head coil. For brain structural assessment, a turbo field echo (TFE) acquisition with inverse preparation pulse was used.

In the 1.5 Tesla scanner, images were acquired in the sagittal plane with the following parameters: TR = 7.0 ms, TE = 3.2 ms, TI = 840 ms, flip angle = 8°, number of signal averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm³. In the 3.0 Tesla scanner, images were acquired in the axial plane with the following parameters: TR = 7.9 ms, TE = 3.5 ms, TI = 950 ms, flip angle = 8°, number of signal averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm³.

MRI post-processing

Brain volumetric analysis was performed by means of the T1 MultiAtlas Segmentation tool (<https://braingps.mricloud.org/t1prep>), part of Brain GPS[®], a free service for processing T1 images and converting them into 286 segmented structures based on the brain ontology of the JHU multi-atlas inventories, as described by Miller *et al* (MILLER *et al.*, 2013). This

neuroinformatics pipeline uses an atlas-based approach, “deforming” a set of atlases to “match” the individual brain under analysis, and subsequently applying the deformations to a corresponding set of segmentations. It then performs likelihood fusion across the set of segmentations, resulting in the segmentation of the individual brain data. Ultimately, volumes for each of the hippocampi (right and left), among other brain structures, are provided.

Data management

Demographic and clinical data were collected from patient records by a trained physician (BSA), using specific forms, and were entered anonymously into an electronic datasheet using Excel[®] (Microsoft Corporation, USA). All appropriate measures were taken to prevent confidentiality breach or data loss and to ensure data quality.

Statistical analyses

Sample size was not prespecified, as *all* eligible patients were to be included; furthermore, analyses were deemed exploratory. Patients with missing data were excluded from the analyses. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), depending on their parametricity, which was assessed by means of the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed by means of absolute and relative (%) frequencies.

The one-way analysis-of-variance (ANOVA) test, performed with a general linear model (GLM) procedure with pairwise comparisons, was used to compare the hippocampal volume between the groups. Post-hoc analyses and correction of resulting p values for multiple tests were done using the Tukey HSD procedure. Correlations between variables were assessed using the Pearson’s or Spearman’s correlation coefficient, according to the parametricity of the variables.

The significance level was set at 0.05 (except when correcting for multiple testing). Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® Statistics, version 25.

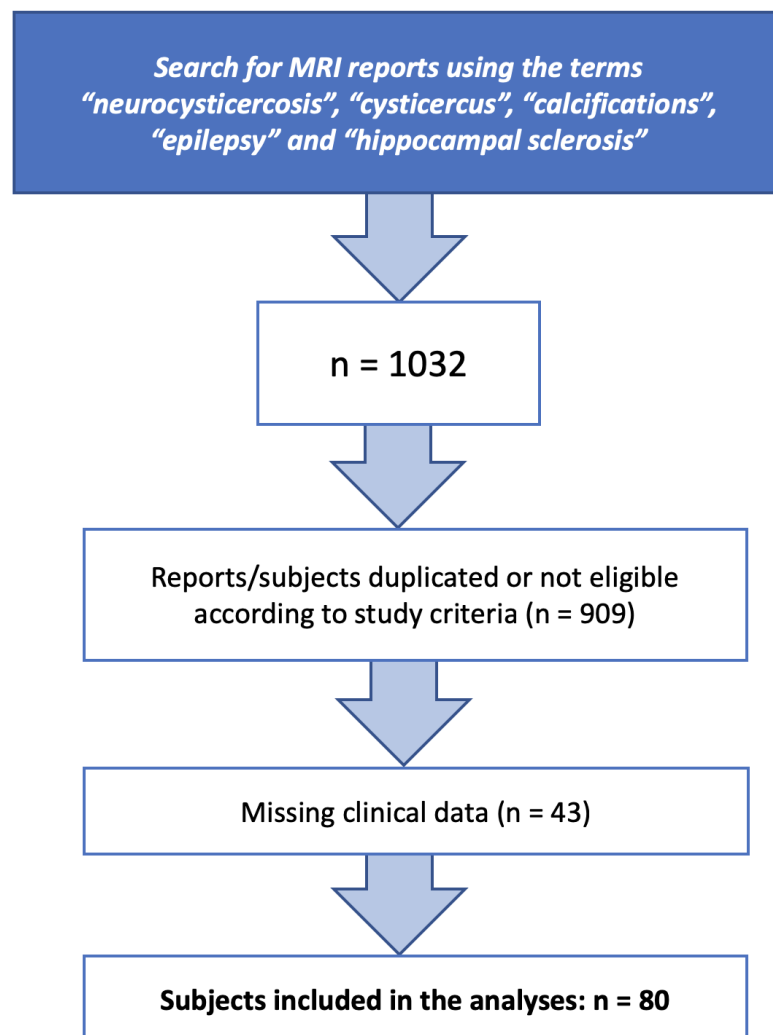
Ethics

This study was approved by the Research Ethics Committee at the School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, and was carried out in accordance to Brazilian National Health Council's Resolution number 196/1996, version 2012, as well as other guidelines that regulate clinical research in Brazil.

RESULTS

Following the search for key terms on the Impacs[®] system, 1,032 reports of potentially eligible MRI scans were retrieved. Out of these, 123 individuals met the eligibility criteria and had their medical records reviewed for clinical data, but key data were missing for 43 individuals, therefore 80 subjects were ultimately included in the analyses (Figure 1).

Figure 1. Flow diagram showing sample selection strategy



The distribution of subjects across study groups and their demographic features are summarized in table 1. Clinical features of the subset of subjects who had epilepsy are shown in table 2.

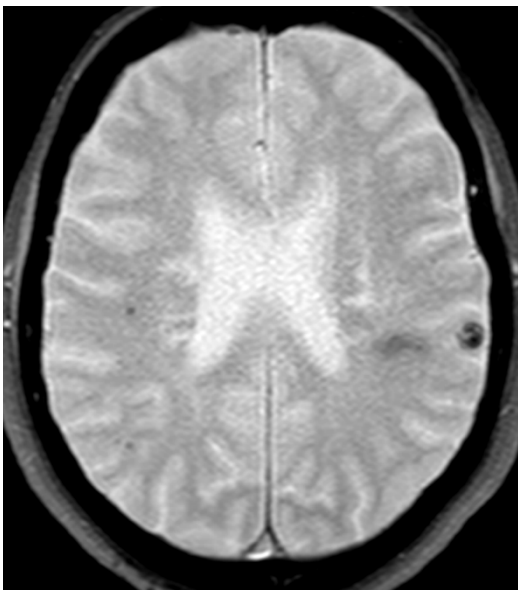
Group, n (%)	
Neurocysticercosis ¹	20 (25%)
MTLE-HS	22 (27.5%)
Neurocysticercosis + MTLE-HS	10 (12.5%)
Isolated MTLE	17 (21.3%)
Control	11 (13.8%)
Female gender, n (%)	50 (62.5%)
Age, mean (SD)	45.64 (DP 15.51)
Epilepsy, n (%)	58 (72.5%)
MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; HS = hippocampal sclerosis; SD = standard deviation.	
¹ Not all subjects in this group had epilepsy.	

Family history of epilepsy, n (%)	7 (18.4%)
History of febrile seizure, n (%)	3 (7.3%)
Age at first seizure, in years, median (IQR)	15 (IQR 7.5 – 23.5)
Time since first seizure, in years, mean (SD)	33.27 (DP 15.42)
Number of antiepileptic drugs at last follow-up, median (IQR)	2 (IQR 1 – 3)
Seizure-free at last follow-up, n (%)	18 (41.9%)

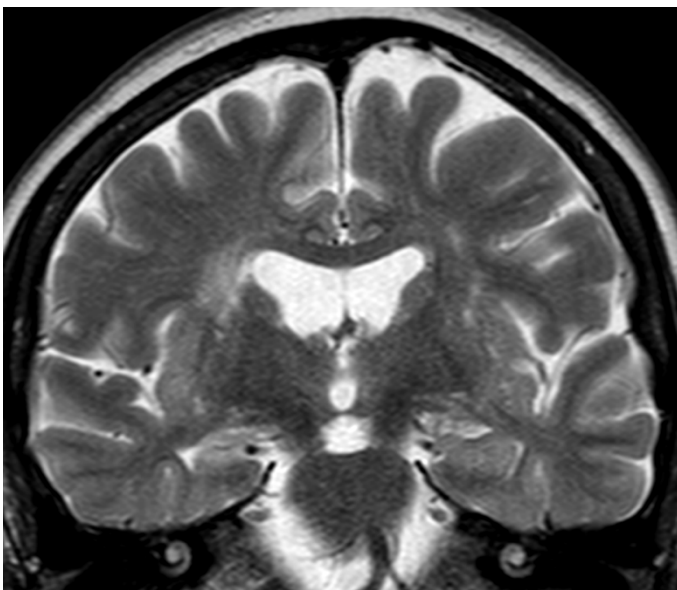
As an example, the image resulting from the hippocampal segmentation of one of the subjects are shown in Figure 2, alongside conventional magnetic resonance images of the same patient depicting both neurocysticercosis and right-sided hippocampal sclerosis.

Figure 2. Magnetic resonance images and hippocampal segmentation in a patient with mesial temporal lobe epilepsy and neurocysticercosis.

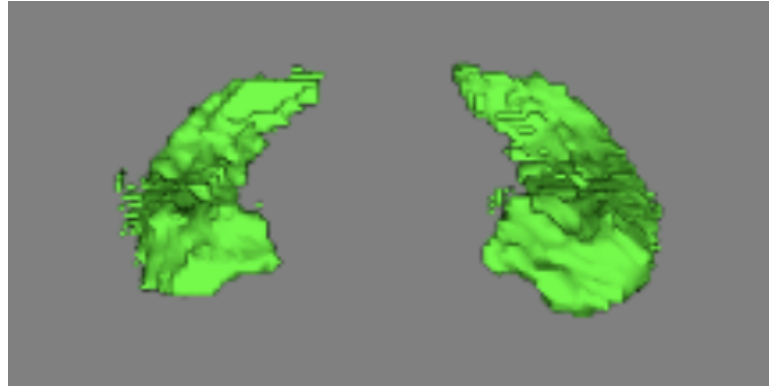
2a



2b



2c

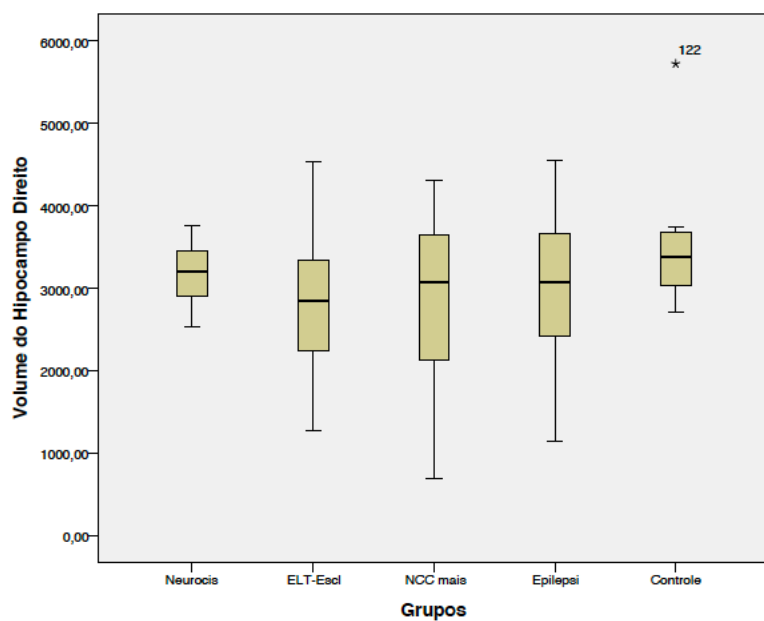


2a: Axial, T2-gradient-echo image showing a hypointense nodular lesion in the left parietal cortex (yellow arrow), consistent with calcified neurocysticercosis. 2b: Coronal, T2-weighted image showing increased signal intensity and atrophy of the right hippocampus (red circle), compatible with hippocampal sclerosis. 2c. Graphical representation of hippocampi, derived from brain segmentation using Brain GPS[®]; note right hippocampus (seen in the left-hand side) is significantly smaller when compared to the left one (1,909 mm³ vs. 3,326 mm³, respectively).

The right and the left hippocampi were analyzed separately, with their mean volume in each group shown in figure 3a and 3b and table 3. In the overall sample, the mean right hippocampal volume was 3,033.5 mm³ ± 801.0 mm³ and the mean left hippocampal volume was 3,174.5 mm³ ± 823.5 mm³.

Figure 3. Hippocampal volumes in each of the groups

3a



3b

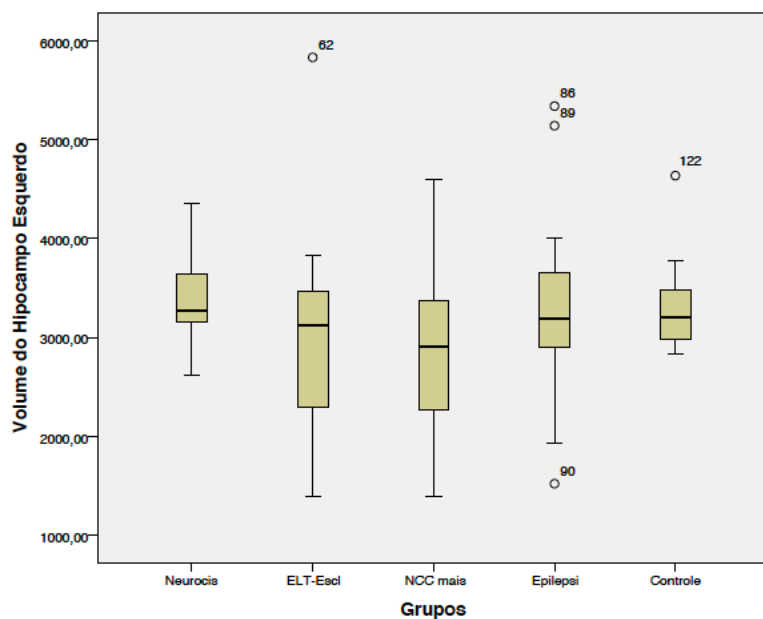


Table 3: Hippocampal volumes in each of the groups

Group		Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Right hippocampus	Isolated neurocysticercosis	3182,1	175,1	2833,2	3531,0
	MTLE-HS	2811,9	167,0	2479,3	3144,6
	Neurocysticercosis + MTLE-HS	2847,3	247,7	2353,9	3340,7
	Isolated MTLE	2937,5	190,0	2559,1	3315,9
	Controls	3524,4	236,1	3053,9	3994,8
Left hippocampus	Isolated neurocysticercosis	3386,9	182,8	3022,7	3751,1
	MTLE-HS	2961,3	174,3	2614,0	3308,6
	Neurocysticercosis + MTLE-HS	2854,1	258,6	2339,0	3369,2
	Isolated MTLE	3279,4	198,3	2884,3	3674,4
	Controls	3343,9	246,5	2852,8	3835,0

Abbreviations: MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; HS = hippocampal sclerosis, Std. = standard.

Pairwise comparisons of hippocampal volume (with and without correction for multiple testing) are shown in Table 4. With regard to left hippocampal volume, there was a statistically significant difference between MTLE-HS and controls ($p=0.016$), and a trend towards statistical significance for the difference between both isolated MTLE ($p=0.057$) and MTLE-HS plus neurocysticercosis ($p=0.052$) and controls, with disease groups having the lower volumes in all these cases. Such differences were not statistically significant when it comes to the right hippocampal volume, nor were they for any side when correction for multiple testing was performed. There was no statistically significant correlation between the total hippocampal volume (i.e. right + left hippocampi) and either time since diagnosis of epilepsy ($p=0.272$) or seizure control ($p=0.875$).

Table 4: Comparison of hippocampal volumes across groups

(I) Groups		(J) Groups	Mean Difference (I-J)	Sig. original ^a	Sig. corrected ^b
Right hippocampus	Isolated neurocysticercosis	MTLE-HS	370,191	,130	,547
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	334,800	,273	,804
		Isolated MTLE	244,571	,347	,878
		Controls	-342,264	,248	,772
	MTLE-HS	Isolated neurocysticercosis	-370,191	,130	,547
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	-35,391	,906	1,000
		Isolated MTLE	-125,620	,621	,987
		Controls	-712,455*	,016	,110
	Neurocysticercosis + MTLE-HS	Isolated neurocysticercosis	-334,800	,273	,804
		MTLE-HS	35,391	,906	1,000
		Isolated MTLE	-90,229	,773	,998
		Controls	-677,064	,052	,286
	Isolated MTLE	Isolated neurocysticercosis	-244,571	,347	,878
		MTLE-HS	125,620	,621	,987
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	90,229	,773	,998
		Controls	-586,834	,057	,308
	Controls	Isolated neurocysticercosis	342,264	,248	,772
		MTLE-HS	712,455*	,016	,110
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	677,064	,052	,286
		Isolated MTLE	586,834	,057	,308
Left hippocampus	Isolated neurocysticercosis	MTLE-HS	425,627	,096	,449
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	532,800	,097	,451
		Isolated MTLE	107,547	,691	,995
		Controls	42,991	,889	1,000
	MTLE-HS	Isolated neurocysticercosis	-425,627	,096	,449
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	107,173	,732	,997
		Isolated MTLE	-318,080	,232	,749
		Controls	-382,636	,209	,712
	Neurocysticercosis + MTLE-HS	Isolated neurocysticercosis	-532,800	,097	,451
		MTLE-HS	-107,173	,732	,997
		Isolated MTLE	-425,253	,196	,689
		Controls	-489,809	,174	,648
	Isolated MTLE	Isolated neurocysticercosis	-107,547	,691	,995
		MTLE-HS	318,080	,232	,749
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	425,253	,196	,689
		Controls	-64,556	,839	1,000
	Controls	Isolated neurocysticercosis	-42,991	,889	1,000
		MTLE-HS	382,636	,209	,712
		Neurocysticercosis + MTLE-HS	489,809	,174	,648
		Isolated MTLE	64,556	,839	1,000

“Sig. original” refers to the p-value with no correction for multiple testing. “Sig. corrected” refers to the p-value after adjustment for multiple testing using the Tukey test.

* Results with statistically significant difference or a trend towards statistical significance have been highlighted in bold.

Abbreviations: MTLE = mesial temporal lobe epilepsy; HS = hippocampal sclerosis, Sig. = statistical significance (p-value); Std. = standard.

DISCUSSION

Comparison of volumetric brain parameters across conditions such as MTLE, HS and neurocysticercosis, alone or in combination, might provide insights into the differential contribution of these conditions to brain disease. In this study, we have examined whether analyses of hippocampal volume could support the hypothesis that combinations of the conditions above are worse than the conditions alone. However, our data did not demonstrate consistent differences across the study groups.

This study has a number of strengths. Firstly, it is one of the few to use hippocampal volumetric data to explore the interplay between neurocysticercosis, MTLE and HS. Secondly, from a clinical standpoint, the study sample is quite representative of the wider population with these conditions, ensuring the generalizability (external validity) of its results. Lastly, hippocampal volume was measured using a validated, fully automated, reliable technique that could be easily replicated in future studies (MILLER et al., 2013).

Our study demonstrates the feasibility of measuring hippocampal volume in clinical MRI scans from patients with neurocysticercosis, MTLE and HS, in isolation or in different combinations. Further studies with larger sample sizes are needed to achieve enough statistical power in order to draw conclusions on the interaction between neurocysticercosis and MTLE and/or HS.

On the other hand, this study has some limitations, with the most important being the small sample size, which precluded adjustment of the analyses for other potentially relevant variables, such as age and head size. In particular, there was a lower-than-expected number of control individuals, given the fact that it most healthy subjects who have undergone MRI scans in our hospital had not been imaged with volumetric T1 sequence including at least 170 images (this was one of the inclusion criteria, but is usually reserved for patients with known

or suspected hippocampal disease). Also due to small sample size, adjustment for multiple testing may have led to an over-conservative correction with exceeding reduction in the ability to detect differences across groups. Other limitations include the fact that MTLE, HS and neurocysticercosis were defined based on clinical reports, rather than by a single assessor.

CONCLUSION

Even though the small sample size precludes the drawing of definite conclusions, this study corroborated some of our pre-specified hypotheses by suggesting possibly lower hippocampal volumes in patients with either MTLE, MTLE-HS or MTLE-HS plus neurocysticercosis versus controls. Yet, we did not find an additive effect of these conditions when combined, versus in isolation, in producing hippocampal atrophy. Importantly, the feasibility of hippocampal volume assessment in patients with neurocysticercosis and/or MTLE-HS has been demonstrated, which shall lead to further research building upon the results of this study.

REFERENCES

AGAPEJEV, S. Aspectos clínico-epidemiológicos da neurocisticercose no Brasil: análise crítica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 61, n. 3B, p. 822–828, 2003. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000500022&lng=pt&tlng=pt>

BIANCHIN, M. M. et al. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? **Pathogens and Global Health**, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 280–285, 2012. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2047773212Y.0000000027>>

BIANCHIN, M. M. et al. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy Research**, [s. l.], v. 116, p. 34–39, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920121115300267>>

BIANCHIN, M. M. et al. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s. l.], v. 76, p. 168–177, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505016306680>>

BOUTEILLE, B. Epidemiology of cysticercosis and neurocysticercosis. **Médecine et Santé Tropicales**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 367–374, 2014. Disponível em: <<http://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/mst.2014.0378>>

CAMACHO, D. L. A.; CASTILLO, M. MR Imaging of Temporal Lobe Epilepsy. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 424–436, 2007. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217107000777>>

DA GAMA, C. N. et al. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. **Seizure**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 85–88, 2005. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131104001906>>

DE OLIVEIRA TAVEIRA, M. et al. Neurocysticercotic Calcifications and Hippocampal Sclerosis: A Case-Control Study. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. e0131180, 2015. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0131180>>

DEL BRUTTO, O. H. et al. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 1, 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11910-015-0601-x>>

HAMMERS, A. et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. **Human Brain Mapping**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 224–247, 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.10123>>

LEITE, J. P. et al. Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, [s. l.], v. 55, n. 10, p. 1485–1491, 2000. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.55.10.1485>>

LERNER, A. et al. Imaging of Neurocysticercosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 659–676, 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105251491200072X>>

MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 44, n. 3, p. 559–565, 2010. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021&lng=p>

t&tlng=pt>

MILLER, M. I. et al. High-throughput neuro-imaging informatics. **Frontiers in Neuroinformatics**, [s. l.], v. 7, 2013. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2013.00031/abstract>>

OLIVEIRA, M. C. B. et al. Small calcified lesions suggestive of neurocysticercosis are associated with mesial temporal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 72, n. 7, p. 510–516, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000700510&lng=en&tlng=en>

PREVENTION, C. for D. C. and. **Cysticercosis**. 2019. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/biology.html>>. Acesso em: 12 ago. 2019.

RATHORE, C. et al. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: Potential dual pathology? **Epilepsia**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. e60–e62, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2011.03386.x>>

REDDY, D. S.; VOLKMER, R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. **Seizure**, [s. l.], v. 52, p. 176–181, 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131117305587>>

SINGH, G.; SANDER, J. W. Neurocysticercosis as a probable risk factor for hippocampal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 783–790, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018001100783&lng=en&tlng=en>

SINGLA, M. et al. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. **Epileptic**

disorders : international epilepsy journal with videotape, [s. 1.], v. 9, n. 3, p. 292–9, 2007.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17884753>>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença simultânea de neurocisticercose e ELT-EH é comum, sendo que a primeira pode representar um fator causal para o desenvolvimento da segunda, conforme estudos já publicados. A neuroimagem é necessário não apenas para o diagnóstico, mas também para a pesquisa destas condições, e pode auxiliar na investigação de uma relação causal entre neurocisticercose e ELT-EH. Embora o pequeno tamanho amostral impeça o estabelecimento de conclusões definitivas, a viabilidade da avaliação do volume hipocampal em pacientes com neurocisticercose e/ou ELT-EH foi bem demonstrada, o que levará ao desenvolvimento de mais pesquisas baseadas nos resultados deste estudo.

ANEXO: CHECKLIST STROBE

O checklist abaixo foi reproduzido do endereço https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined_PlosMedicine.docx, e cada item foi marcado com [OK] ou [Não se aplica] após a revisão do artigo do presente estudo.

STROBE Statement - Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract [OK]
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found [OK]
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported [OK]
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses [OK]
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper [OK]
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection [OK]
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants [OK]
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable [OK]

Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group [OK]
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias [OK]
Study size	10	Explain how the study size was arrived at [OK]
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why [OK]
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding [OK] (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions [Não se aplica] (c) Explain how missing data were addressed [OK] (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy [Não se aplica] (e) Describe any sensitivity analyses [Não se aplica]
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed [OK] (b) Give reasons for non-participation at each stage [OK] (c) Consider use of a flow diagram [OK]
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders [OK] (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest [Não se aplica]
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures [OK]
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included [OK]

		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized [Não se aplica]
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period [Não se aplica]
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses [Não se aplica]
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives [OK]
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias [OK]
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence [OK]
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results [OK]
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based [Não se aplica]

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.